


PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|-----------|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 233/90 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/37620 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Juli 1999 (29.07.99) |
|---|-----------|---|

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00289

(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Januar 1999 (19.01.99)

(30) Prioritätsdaten:
 198 02 969.1 27. Januar 1998 (27.01.98) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):
 HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND
 GMBH [DE/DE]; Brünningstrasse 50, D-65929 Frankfurt
 am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOLLA, Wolfgang
 [DE/DE]; Kuckucksweg 7, D-65779 Kelkheim (DE).
 NAPIERSKI, Bernd [DE/DE]; Tucholskyweg 6, D-65795
 Hattersheim (DE). REBENSTOCK, Heinz-Peter [DE/DE];
 Lessingstrasse 11, D-65439 Flörsheim (DE).

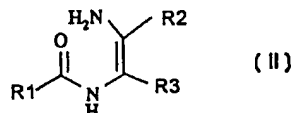
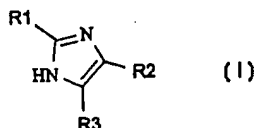
(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
 BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
 ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
 LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU,
 SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ,
 VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD,
 SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ,
 MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY,
 DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
 SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW,
 ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

*Mit internationalem Recherchenbericht.
 Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
 Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
 eintreffen.*

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING S-ALKYL(ARYL)-SUBSTITUTED IMIDAZOL DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON S-ALKYL(ARYL)-SUBSTITUIERTEN IMIDAZOL-DERIVATEN



(57) Abstract

The invention relates to a method for producing compounds of formula (I), wherein R(2) and R(3) independently of each other mean -SR(4) or -COOR(5) and R(1), R(4) and R(5) have the meaning cited in the description. The inventive method is characterized in that compounds of formula (II), wherein R(1), R(2) and R(3) have the meaning defined above, are cyclized in the presence of alkyl phosphonic acid anhydrides to form compounds of formula (I), whereupon said compounds are subsequently purified in a manner known per se involving the formation of salt and optionally recrystallization, and that the residues introduced to protect other functional groups are optionally separated in a manner known per se. The invention also relates to the use of said compounds as an intermediate product for the synthesis of active substances.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), in welcher R(2) und R(3) unabhängig voneinander -SR(4) oder -COOR(5) bedeuten und R(1), R(4) und R(5) die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (II), in welcher R(1), R(2) und R(3) die oben definierte Bedeutung haben, in Gegenwart von Alkylphosphonsäureanhydriden zu Verbindungen der Formel (I) zyklisiert, diese anschließend in an sich bekannter Weise durch Salzbildung und gegebenenfalls anschließender Umkristallisierung aufreinholt und gegebenenfalls zum Schutz anderer funktioneller Gruppen eingeführte Reste in an sich bekannter Weise abspaltet; sowie deren Verwendung als Zwischenprodukt für die Synthese von Wirkstoffen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidsschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Beschreibung

Verfahren zur Herstellung von S-Alkyl(Aryl)-substituierten Imidazol-Derivaten

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von S-Alkyl(Aryl)-substituierten Imidazol-Derivaten sowie deren Verwendung als Zwischenprodukt für die Synthese von Wirkstoffen.

- Bei der Herstellung von Wirkstoffen wie beispielsweise Arzneimittel für Herz- und
10 Kreislauf-Erkrankungen haben sich S-Alkyl(Aryl)-substituierten Imidazol-Derivate als wichtige Zwischenprodukte im Herstellverfahren ergeben. Beispielsweise werden in US 5350751, US 5482957 oder US 5604251 die Herstellung von blutdrucksenkenden Präparaten beschrieben, welche als Wirkstoff Verbindungen vom Angiotensin II-Rezeptorenantagonist-Typ enthalten, die einen S-Alkyl(Aryl)-
15 substituierten Imidazolrest aufweisen.

- In der Europäischen Patentanmeldung Anmeldenummer 98100595.2 werden S-Alkyl(Aryl)-substituierten Imidazolderivate mit einer Biphenylsulfonylcyanamid-Seitenkette als natriumabhängige Chlorid/Bicarbonat-Austauscher vorgeschlagen,
20 die infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften hervorragend als antiarrhythmische Arzneimittel mit kardioprotektiver Komponente u. a. zur Infarktprophylaxe, zur Infarktbehandlung sowie zur Behandlung von Angina pectoris geeignet sind.

- 25 Ein Verfahren zur Herstellung von S-Alkyl(Aryl)-substituierten Imidazolderivaten durch Umsetzung der azyklischen Aminoacrylsäureester-Vorstufe mit 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und PCl_5 zur entsprechenden Imidazolverbindung ist aus US 5350751, US 5482957, US 5604251 oder J. C. Caille et al., Synthesis 1995, 635-637; P. Deprez et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 2357-2377 bekannt. Die
30 Reinigung der erhaltenen S-Alkyl(Aryl)-Imidazolderivate erfolgt dann durch Chromatographie an Kieselgel, wobei die beschriebenen Ausbeuten bei 43-84 % liegen (J. C. Caille et al. supra).

Das bekannte Verfahren zur Zyklisierung und Reinigung der S-Alkyl(Aryl)-Imidazolderivate weist mehrere Nachteile auf.

- So sind die erzielten Ausbeuten in vielen Fällen sehr niedrig. Ferner muß das zur
- 5 Zyklisierung verwendete sehr teure Reagenz DMAP im großen Überschuß (ca. 2 Äquivalente) eingesetzt werden. Auch sind die S-Alkyl(Aryl)-Imidazolderivate nicht ohne aufwendige Chromatographie an Kieselgel in einer chemischen Reinheit > 99 % zu erhalten, Kristallisation bzw. Umkristallisation führt in der Mehrzahl der Fälle nicht zur gewünschten chemischen Reinheit; darüber hinaus sind dafür große
- 10 Lösungsmittelmengen erforderlich. Das Verfahren ist daher zur Wirkstoffproduktion im technischen Maßstab (Herstellung von Kilo bis Tonnenmengen) wenig geeignet.

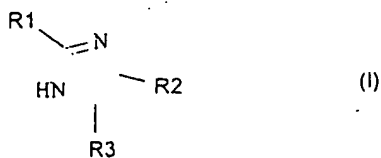
Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Entwicklung einer einfachen und ökonomischen Methode zur Zyklisierung der gut zugänglichen

- 15 Aminoacrylsäureester (J. C. Caille et al., supra) zu den gewünschten S-Alkyl(Aryl)-Imidazolderivaten sowie einer praktikablen Methode zur Reinigung dieser Verbindungen.

- Überraschenderweise wurde gefunden, daß sich S-Alkyl(Aryl)-Imidazolderivate
- 20 durch Zyklisierung der entsprechenden Aminoacrylsäureester in Gegenwart von preiswerten und in technischen Mengen gut verfügbaren Alkylphosphonsäureanhydriden, insbesondere von n-Propylphosphonsäureanhydrid (PPA) und anschließende Reinigung über ein geeignetes Salz in hohen Ausbeuten und sehr hohen Reinheiten herstellen lassen.

25

Die Erfindung betrifft daher ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in welcher

R(1) Wasserstoff;

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder

5 substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, Methyl, Methoxy, NO₂ oder NR(6)R(7);

-C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;

mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

-C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3

10 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

-C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das

15 unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

R(2) und R(3) unabhängig voneinander

20 -SR(4) oder -COOR(5);

R(4) und R(5) unabhängig voneinander

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert

25 ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, Methyl, NO₂, Methoxy oder NR(6)R(7);

-C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen:

mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

30 -C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3

gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, CN,

4

NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

-C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das
 unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder
 verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NO₂, Methyl,
 Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
 mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

5

R(6) und R(7) unabhängig voneinander

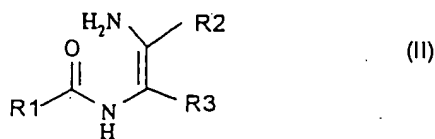
10

Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder ein Salz davon bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II

15



in welcher R(1), R(2) und R(3) die oben definierte Bedeutung haben, in Gegenwart
 von Alkylphosphonsäureanhydriden zu Verbindungen der Formel (I) zyklisiert,
 diese anschließend in an sich bekannter Weise durch Salzbildung und
 gegebenenfalls anschließender Umkristallisierung aufreinholt und gegebenenfalls
 zum Schutz anderer funktioneller Gruppen eingeführte Reste in an sich bekannter
 Weise abspaltet.

25

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren geeignet sind Anhydride der gerad- oder
 verzweigt-kettigen, gegebenenfalls zyklischen Alkylphosphonsäuren mit
 Kettenlängen von 1-8 Kohlenstoffatomen, bevorzugt bis zu 4 Kohlenstoffatomen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Alkylphosphonsäureanhydride sind bei Raumtemperatur stabil. In den meisten nicht wäßrigen Lösungsmitteln, insbesondere in Lipidlösungsmitteln wie Chloroform oder Methylenchlorid, aber auch in polaren Lösungsmitteln wie DMF und DMA sind sie leicht löslich.

Besonders geeignete Anhydride der Alkylphosphonsäuren im Sinne der Erfindung sind Methylphosphonsäureanhydrid, Ethylphosphonsäureanhydrid, n-Propylphosphonsäureanhydrid, n-Butylphosphonsäureanhydrid, insbesondere n-Propylphosphonsäureanhydrid.

Die Herstellung der Alkylphosphonsäureanhydride kann in an sich bekannter Weise erfolgen, wie z.B. in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, G. Thieme Verl., Stuttgart 1963, Bd. XII, S. 612 formuliert. Die Herstellung von n-Propylphosphonsäureanhydrid (PPA) ist beispielsweise nach dem von Wissmann und Kleiner beschriebenen Verfahren möglich (Angew. Chem. 92 (1980) Nr. 2, S. 129-130).

Die für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) notwendigen azyklischen Vorstufen (II) sind nach literaturbekannten Methoden (J. C. Caille et al., Synthesis 1995, 635; P. Deprez et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 2357) leicht herzustellen.

Eine bevorzugte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, in der

25

R(1) Wasserstoff;

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, NO₂ oder NR(6)R(7);

30

-C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;

mit n gleich Null, 1, oder 2;

6

-C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1 oder 2;

5 -C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1 oder 2;

10 R(2) und R(3) unabhängig voneinander
-SR(4) oder -COOR(5);

R(4) und R(5) unabhängig voneinander

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder
15 substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, NO₂, Methoxy oder NR(6)R(7);
-C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;
mit n gleich Null, 1 oder 2;

-C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2
20 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, CN, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1 oder 2;

-C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das
unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F,
25 Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1 oder 2;

R(6) und R(7)

Methyl;

30

oder ein Salz davon bedeuten.

Besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform, die dadurch gekennzeichnet ist, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, in der

5 R(1) Wasserstoff;

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, NO₂ oder NR(6)R(7);

Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;

10 Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

15

R(2) und R(3) unabhängig voneinander
-SR(4) oder -COOR(5);

R(4) und R(5) unabhängig voneinander

20 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, NO₂, Methoxy oder NR(6)R(7);

Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

25 Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, CN, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

30 R(6) und R(7)
Methyl;

oder ein Salz davon bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform, die dadurch gekennzeichnet ist, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, in der

R(1) Wasserstoff;
Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl oder Methoxy;
10 Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;
Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl oder Methoxy;
Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das
15 unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl oder Methoxy;

R(2) und R(3) unabhängig voneinander
-SR(4) oder -COOR(5);

20 R(4) und R(5) unabhängig voneinander

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl oder Methoxy;

25 Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, CN, Methyl oder Methoxy;

Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der

30 Reihe F, Cl, CF₃, Methyl oder Methoxy;

oder ein Salz davon bedeuten.

Bevorzugt ist auch die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R(1) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet und die anderen Reste und

5 Variablen wie oben definiert sind, sowie deren Salze.

Bevorzugt ist desweiteren auch die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen

R(1) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet;

10 R(2) und R(3) unabhängig voneinander

-SR(4) oder -COOR(5);

R(4) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder -C_nH_{2n}-Phenyl mit n gleich Null, 1 oder 2 bedeutet und

R(5) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen

15 oder ein Salz davon, bedeutet.

Bevorzugt ist desweiteren die Herstellung von Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon, in der R(2) -S(R4) und R(3) -COOR(5) bedeutet, wobei die anderen Reste und Variablen wie oben definiert sind.

20

Alkyl kann geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele für Alkylreste mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen sind: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Neopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, sec-Butyl, tert-Butyl, tert-Pentyl.

25

Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, die aber auch beispielsweise durch Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen substituiert sein können. Als Beispiel für substituierte Cycloalkylreste seien 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl genannt.

30

Unter Heteroaryl werden insbesondere Reste verstanden, die sich von Phenyl oder

Naphthyl ableiten, in welchen eine oder mehrere CH-Gruppen durch N ersetzt sind und/oder in welchen mindestens zwei benachbarte CH-Gruppen (unter Bildung eines fünfgliedrigen aromatischen Rings) durch S, NH oder O ersetzt sind. Des weiteren können auch ein oder beide Atome der Kondensationsstelle bicyclischer

5 Reste (wie im Indoliziny) N-Atome sein.

Als Heteroaryl gelten insbesondere Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinnoliny.

10

Gegebenenfalls vorkommende Stereozentren können sowohl (R)- als auch (S)-konfiguriert sein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können als E/Z-Isomerengemische oder als reine E- bzw. Z- Isomere eingesetzt werden. E/Z-Isomere können durch

15 Chromatographie in die Einzelisomere aufgetrennt werden.

Die Zyklisierung der Verbindungen der Formel (II) zu Verbindungen der Formel (I) erfolgt vorzugsweise durch Umsetzung der azyklischen Verbindungen mit dem preiswerten und kommerziell erhältlichen n-Propylphosphonsäureanhydrid (PPA, H.

20 Wissmann u. H.-J. Kleiner, Angew. Chem. 1980, 92, 129) in einem geeigneten

Lösungsmittel. Man erhält die gewünschten Verbindungen der Formel (I) als Rohprodukte durch Neutralisation der Reaktionsmischung. Zur Isolierung der reinen Verbindungen der Formel (I) wird das Rohprodukt in einem geeigneten organischen

Lösungsmittel unter leichter Kühlung mit einer geeigneten Säure wie beispielsweise
25 Schwefelsäure versetzt. Das ausfallende Salz wird abgesaugt und gewaschen oder aus geeigneten Lösungsmitteln umkristallisiert. Nach Umsetzung des reinen Salzes mit Base erhält man die Verbindungen der Formel (I) in hoher Ausbeute und hoher chemischer Reinheit.

30 Die Zyklisierung kann in den verschiedensten Lösungsmittel durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Ester wie Essigsäureethylester, tert.-

Butylacetat, Ether wie z. B. tert.-Butylmethylether, Dioxan, THF, Kohlenwasserstoffe und halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Toluol und Methylenchlorid. Es können auch Gemische verschiedener Lösungsmittel verwendet werden, wie beispielsweise Toluol/Ethylacetat.

5

Die Reihenfolge der Reagenzien-Zugabe ist unerheblich. Es kann sowohl die azyklische Verbindungen der Formel (II) als auch das Alkylphosphonsäureanhydrid, z. B. PPA zuerst vorgelegt werden. Es ist auch möglich beide Komponenten gleichzeitig in das Reaktionsgefäß zu zudosieren. Vielfach ist es

10 sinnvoll die kommerziell erhältlichen Lösungen von PPA, z. B. in Ethylacetat, zu verwenden.

Die verwendete Alkylphosphonsäureanhydrid-Menge liegt zwischen 0.1-5.0 Mol Alkylphosphonsäureanhydrid pro Mol Verbindungen der Formel (II), bevorzugt bei

15 0.2-1.0 Mol Alkylphosphonsäureanhydrid.

Die Zyklisierung wird im allgemeinen bei Temperaturen von 10-130 °C, bevorzugt bei 20-80 °C, durchgeführt.

20 Die Reaktionsdauer liegt zwischen 0.25 h und 3 Tagen, bevorzugt zwischen 1 und 48 h.

Zum Neutralisieren kommen sowohl anorganische als auch organische Basen in Betracht, beispielsweise Ammoniak oder Amine wie z. B. Triethylamin oder Salze

25 wie z. B. K_2CO_3 oder $NaHCO_3$.

Die Verbindungen der Formel I können als Salze der Schwefelsäure, z.B. als Sulfate oder Hydrogensulfate vorliegen aber auch als Salze anderer, zum Ausfällen der Imidazolverbindungen verwendbarer Säuren.

30

Die Verbindungen der Formel I sind wichtige Zwischenprodukte für die Herstellung

von pharmakologisch wirksamen Substanzen, wie beispielsweise Angiotensin II-Rezeptorantagonisten oder natriumabhängige Chlorid/Bicarbonat-Austauscher (NCBE). Die Überführung der Verbindungen der Formel I zu pharmakologisch wirksamen Substanzen kann dabei beispielsweise gemäß den in US 5350751, US 5482957, US 5604251, der europäischen Patentanmeldung Nr. 98100595.2 oder P. Deprez et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 2357-2377 beschriebenen Syntheseverfahren erfolgen.

10 Beispiele:

Beispiel 1:

2-n-Butyl-4-methylthio-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester

15 14 L 50 %ige PPA-Lösung (22.9 mol) in Ethylacetat werden in 100 L Ethylacetat vorgelegt und 30 min bei ca 20 °C gerührt. Danach werden 10.0 kg (38.42 mol) (E)- und (Z)-3-Amino-3-thiomethyl-2(n-butylcarbonyl)-aminoacrylsäureethylester eingetragen. Man rührt bei ca. 20 °C bis alles gelöst ist und erhitzt zum Rückfluß. Nach ca. 2 h ist die Reaktion beendet. Man kühlt auf 20 °C ab, neutralisiert das
20 Reaktionsgemisch vorsichtig mit 60 L ges. NaHCO₃-Lsg. und trennt die Phasen. Anschließend wird die organische Phase auf 10 °C gekühlt und mit 2,05 L konz. Schwefelsäure versetzt. Man rührt bis zur vollständigen Kristallisation (ca. 20 min), saugt dann das Imidazol-Salz ab und trocknet es bei 20 - 30 °C im Vakuum; Ausbeute Imidazol-Salz: 11.9 kg (91 %); mp 150-160°C.

25

Zur Freisetzung des gewünschten Imidazols werden 11,9 kg 2-n-Butyl-4-methylthio-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester x H₂SO₄ in 65 L Wasser gelöst, anschließend mit 30 L MTB-ether und dann zur Neutralisation portionsweise mit 6.2 kg Natriumhydrogencarbonat versetzt. Die Phasen werden getrennt. Die organische
30 Phase wird gründlich mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Filtrat wird zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mit 50 L Petrolether versetzt und zum Rückfluß erhitzt, bis alles

13

gelöst ist. Man kühlt langsam auf -5 bis 0 °C ab, rührt eine weitere Stunde und filtriert dann das ausgefallene Produkt ab. Der erhaltene Feststoff wird mit wenig, gekühltem Petrolether nachgewaschen. Das Produkt wird bei 20 - 30 °C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 7.85 kg (92.6 %).

5

$C_{11}H_{18}N_2O_2S$ ber. C 54.51 H 7.48 N 11.56 S 13.23
gef. C 54.5 H 7.5 N 11.6 S 13.3

Mp: 74-76°C.

10 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (t, J = 7.5 Hz; 3 H), 1.4 (m; 5 H), 1.74 (m; 2 H), 2.6 (s; 3 H), 2.73 (t, J = 7.5 Hz; 2 H), 4.35 (q, J = 7 Hz; 2 H).

Die Verbindungen der Beispiele 2 bis 5 können wie folgt hergestellt werden.

15

Beispiel 2:

2-Methyl-4-ethylthio-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester

14 ml 50 %ige PPA-Lösung (0,023 mmol) in Ethylacetat werden in 100 ml Ethylacetat
20 vorgelegt und 30 min bei ca 20 °C gerührt. Danach werden 8.83 g (0,038 mol) (E)- und (Z)-3-Amino-3-thioethyl-2(methylcarbonyl)-aminoacrylsäureethylester eingetragen. Man rührt bei ca. 20 °C bis alles gelöst ist und erhitzt zum Rückfluß. Nach ca. 2 h ist die Reaktion beendet. Man kühlt auf 20 °C ab, neutralisiert das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 60 ml ges. $NaHCO_3$ -Lsg. und trennt die Phasen. Anschließend wird die
25 organische Phase auf 10 °C gekühlt und mit ca. 2 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Man rührt bis zur vollständigen Kristallisation, saugt dann das Imidazol-Salz ab und trocknet es bei 20 - 30 °C im Vakuum.

Zur Freisetzung des gewünschten Imidazols werden 10,9 g (0,035 mol) 2-Methyl-4-ethylthio-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester $\times H_2SO_4$ in ca. 70 ml Wasser gelöst,
30 anschließend mit 30-40 ml MTB-ether und dann zur Neutralisation portionsweise mit ca. 6.2 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Die Phasen werden getrennt. Die

organische Phase wird gründlich mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Filtrat wird zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 50-60 ml Petrolether versetzt und zum Rückfluß erhitzt, bis alles gelöst ist. Man kühlt langsam auf -5 bis 0 °C ab, rührt eine weitere Stunde und filtriert dann das ausgefallene Produkt ab. Der erhaltene Feststoff wird mit
5 wenig, gekühltem Petrolether nachgewaschen. Das Produkt wird bei 20 - 30 °C im Vakuum getrocknet.

Beispiel 3:

10 2-n-Propyl-4-ethylthio-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester

14 ml 50 %ige PPA-Lösung (0,023 mol) in Ethylacetat werden in 100 ml Ethylacetat vorgelegt und 30 min bei ca 20 °C gerührt. Danach werden 10 g (0,038 mol) (E)- und (Z)-3-Amino-3-thioethyl-2(n-Propylcarbonyl)-aminoacrylsäureethylester eingetragen.
15 Man rührt bei ca. 20 °C bis alles gelöst ist und erhitzt zum Rückfluß. Nach ca. 2 h ist die Reaktion beendet. Man kühlt auf 20 °C ab, neutralisiert das Reaktionsgemisch mit 60 ml ges. NaHCO₃-Lsg. und trennt die Phasen. Anschließend wird die organische Phase auf 10 °C gekühlt und mit ca. 2 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Man rührt bis zur vollständigen Kristallisation, saugt dann das Imidazol-Salz ab und trocknet es bei
20 20 - 30 °C im Vakuum.

Zur Freisetzung des gewünschten Imidazols werden 11,6 g 2-n-Propyl-4-ethylthio-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester x H₂SO₄ in ca. 70 ml Wasser gelöst, anschließend mit 30-40 ml MTB-ether und dann zur Neutralisation portionsweise mit ca. 6.2 g
25 Natriumhydrogencarbonat versetzt. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird gründlich mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Filtrat wird zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 50 - 60 ml Petrolether versetzt und zum Rückfluß erhitzt, bis alles gelöst ist. Man kühlt langsam auf -5 bis 0 °C ab, rührt eine weitere Stunde und filtriert dann das ausgefallene Produkt ab. Der erhaltene Feststoff wird mit wenig,
30 gekühltem Petrolether nachgewaschen. Das Produkt wird bei 20 - 30 °C im Vakuum getrocknet.

Beispiel 4:

2-n-Butyl-4-ethylthio-1H-imidazol-5-carbonsäuremethylester

5

Die Herstellung kann analog zu Beispiel 3 durchgeführt werden. Statt (E)- und (Z)-3-Amino-3-thioethyl-2(n-Propylcarbonyl)-aminoacrylsäureethylester werden dann 0,038 Mol (E)- und (Z)-3-Amino-3-thioethyl-2(n-Butylcarbonyl)-aminoacrylsäuremethylester eingetragen.

10

Beispiel 5:

2-n-Butyl-4-benzylthio-1H-imidazol-5-carbonsäureethylester

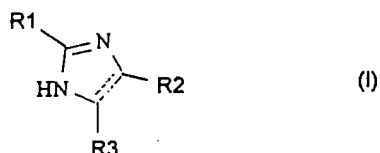
15

Die Herstellung kann analog zu Beispiel 3 durchgeführt werden. Statt (E)- und (Z)-3-Amino-3-thioethyl-2(n-Propylcarbonyl)-aminoacrylsäureethylester werden dann 12,8 g (0,038 Mol) (E)- und (Z)-3-Amino-3-thiobenzyl-2(n-Butylcarbonyl)-aminoacrylsäureethylester eingetragen.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,

5



in welcher

R(1) Wasserstoff;

- 10 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, Methyl, Methoxy, NO₂ oder NR(6)R(7);

-C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;
mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

- 15 -C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

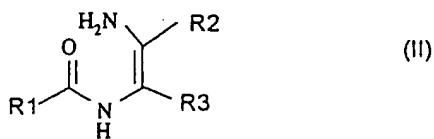
- 20 -C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;

- 25 R(2) und R(3) unabhängig voneinander
-SR(4) oder -COOR(5);

R(4) und R(5) unabhängig voneinander

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert

- ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, Methyl, NO₂, Methoxy oder NR(6)R(7);
- C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;
mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;
- 5 -C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;
- 10 -C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, Br, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1, 2 oder 3;
- 15 R(6) und R(7) unabhängig voneinander Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- oder ein Salz davon bedeuten,
- 20 dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II



- 25 in welcher R(1), R(2) und R(3) die oben definierte Bedeutung haben, in Gegenwart von Alkylphosphonsäureanhydriden zu Verbindungen der Formel (I) zyklisiert, diese anschließend in an sich bekannter Weise durch Salzbildung und gegebenenfalls anschließender Umkristallisierung aufreigt und gegebenenfalls zum Schutz anderer funktioneller Gruppen eingeführte Reste in an sich bekannter Weise

abspaltet.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1. dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon hergestellt werden, in welcher bedeuten:

5

R(1) Wasserstoff;

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, NO₂ oder NR(6)R(7);

10

-C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;
mit n gleich Null, 1, oder 2;

-C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

15

mit n gleich Null, 1 oder 2;

-C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
mit n gleich Null, 1 oder 2;

20

R(2) und R(3) unabhängig voneinander

-SR(4) oder -COOR(5);

R(4) und R(5) unabhängig voneinander

25

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, NO₂, Methoxy oder NR(6)R(7);

-C_nH_{2n}-Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;
mit n gleich Null, 1 oder 2;

30

-C_nH_{2n}-Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe F, Cl, CF₃, CN,

NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

mit n gleich Null, 1 oder 2;

-C_nH_{2n}-Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das

unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl,

5 CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

mit n gleich Null, 1 oder 2;

R(6) und R(7)

Methyl.

10

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon hergestellt werden, in welcher bedeuten:

15 R(1) Wasserstoff;

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, NO₂ oder NR(6)R(7);

Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;

20 Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das

unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

25

R(2) und R(3) unabhängig voneinander

-SR(4) oder -COOR(5);

R(4) und R(5) unabhängig voneinander

30 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder

substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl, NO₂,

- Methoxy oder NR(6)R(7);
Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;
Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der
Reihe F, Cl, CF₃, CN, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);
5 Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das
unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl,
CF₃, NO₂, Methyl, Methoxy, Hydroxy oder NR(6)R(7);

- R(6) und R(7)
10 Methyl.

4. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon hergestellt
werden, in welcher bedeuten:

- 15 R(1) Wasserstoff;
Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder
substituiert ist mit 1 einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl oder
Methoxy;
20 Cycloalkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7-C-Atomen;
Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus
der Reihe F, Cl, CF₃, NO₂, Methyl oder Methoxy;
Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das
unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl,
25 CF₃, Methyl oder Methoxy;

R(2) und R(3) unabhängig voneinander
-SR(4) oder -COOR(5);

- 30 R(4) und R(5) unabhängig voneinander
Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das unsubstituiert ist oder

substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl, CF₃, Methyl oder Methoxy;
Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus
der Reihe F, Cl, CF₃, CN, Methyl oder Methoxy;

- 5 Heteroaryl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, das
unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe F, Cl,
CF₃, Methyl oder Methoxy.

5. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch
10 gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon hergestellt
werden, in welcher R(1) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet.

6. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch
gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon hergestellt
15 werden, in welcher

R(1) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen;

- R(2) und R(3) unabhängig voneinander
20 -SR(4) oder -COOR(5);

R(4) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder -C_nH_{2n}-Phenyl mit n gleich Null, 1
oder 2 und

- 25 R(5) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet.

7. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch
gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon hergestellt
werden, in welcher R(2) -S(R4) und R(3) -COOR(5) bedeutet.

30

8. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch

gekennzeichnet, daß die verwendete Alkylphosphonsäureanhydrid-Menge 0.1-5.0 Mol Alkylphosphonsäureanhydrid pro Mol Verbindungen der Formel (II) beträgt.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die verwendete Alkylphosphonsäureanhydrid-Menge 0.2-1.0 Mol Alkylphosphonsäureanhydrid pro Mol Verbindungen der Formel (II) beträgt.
10. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkylphosphonsäureanhydrid n-Propylphosphonsäureanhydrid verwendet wird.
11. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Zyklisierung bei einer Temperaturen von 10-130 °C durchgeführt wird.
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Zyklisierung bei einer Temperaturen von 20-80 °C durchgeführt wird.
13. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsdauer 0.25 h bis 3 Tage beträgt.
14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsdauer 1 bis 48 h beträgt.
15. Verwendung einer Verbindung der Formel I hergestellt gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-14, als Zwischenprodukt für die Synthese von Wirkstoffen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/EP 99/00289

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D233/90

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | US 5 482 957 A (ADALBERT WAGNER ET AL.) 9 January 1996 cited in the application * (Example 56d) * | 1 |
| A | EP 0 014 834 A (HOECHST AG) 3 September 1980 see page 1 - page 2 | |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 May 1999

Date of mailing of the international search report

01/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00289

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 5482957 A | 09-01-1996 | AT 165351 T | 15-05-1998 |
| | | AU 653760 B | 13-10-1994 |
| | | AU 9011091 A | 09-07-1992 |
| | | CA 2058198 A | 05-07-1992 |
| | | CN 1066844 A,B | 09-12-1992 |
| | | CS 9200010 A | 15-07-1992 |
| | | DE 59209292 D | 28-05-1998 |
| | | EP 0503162 A | 16-09-1992 |
| | | ES 2114874 T | 16-06-1998 |
| | | FI 920017 A | 05-07-1992 |
| | | HR 940767 A | 28-02-1997 |
| | | HU 9500597 A | 28-11-1995 |
| | | IL 100568 A | 14-11-1996 |
| | | JP 2102786 C | 22-10-1996 |
| | | JP 4308587 A | 30-10-1992 |
| | | JP 7110854 B | 29-11-1995 |
| | | LT 716 A,B | 31-01-1995 |
| | | LV 10435 A,B | 20-02-1995 |
| | | MX 9200026 A | 01-08-1992 |
| | | NO 301881 B | 22-12-1997 |
| | | NZ 241169 A | 27-01-1995 |
| | | PL 168887 B | 30-04-1996 |
| | | ZA 9200036 A | 04-10-1993 |
| EP 14834 A | 03-09-1980 | DE 2901843 A | 31-07-1980 |
| | | AT 1745 T | 15-11-1982 |
| | | AU 531637 B | 01-09-1983 |
| | | AU 5469480 A | 24-07-1980 |
| | | CA 1138439 A | 28-12-1982 |
| | | DK 20980 A,B, | 19-07-1980 |
| | | JP 1044693 B | 29-09-1989 |
| | | JP 1559321 C | 16-05-1990 |
| | | JP 55100346 A | 31-07-1980 |
| | | US 4331592 A | 25-05-1982 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00289

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D233/90

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | US 5 482 957 A (ADALBERT WAGNER ET AL.) 9. Januar 1996 in der Anmeldung erwähnt * Beispiel 56 d) * | 1 |
| A | EP 0 014 834 A (HOECHST AG) 3. September 1980 siehe Seite 1 - Seite 2 | |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Mai 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

01/06/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00289

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 5482957 A | 09-01-1996 | AT 165351 T | 15-05-1998 |
| | | AU 653760 B | 13-10-1994 |
| | | AU 9011091 A | 09-07-1992 |
| | | CA 2058198 A | 05-07-1992 |
| | | CN 1066844 A,B | 09-12-1992 |
| | | CS 9200010 A | 15-07-1992 |
| | | DE 59209292 D | 28-05-1998 |
| | | EP 0503162 A | 16-09-1992 |
| | | ES 2114874 T | 16-06-1998 |
| | | FI 920017 A | 05-07-1992 |
| | | HR 940767 A | 28-02-1997 |
| | | HU 9500597 A | 28-11-1995 |
| | | IL 100568 A | 14-11-1996 |
| | | JP 2102786 C | 22-10-1996 |
| | | JP 4308587 A | 30-10-1992 |
| | | JP 7110854 B | 29-11-1995 |
| | | LT 716 A,B | 31-01-1995 |
| | | LV 10435 A,B | 20-02-1995 |
| | | MX 9200026 A | 01-08-1992 |
| | | NO 301881 B | 22-12-1997 |
| | | NZ 241169 A | 27-01-1995 |
| | | PL 168887 B | 30-04-1996 |
| | | ZA 9200036 A | 04-10-1993 |
| EP 14834 A | 03-09-1980 | DE 2901843 A | 31-07-1980 |
| | | AT 1745 T | 15-11-1982 |
| | | AU 531637 B | 01-09-1983 |
| | | AU 5469480 A | 24-07-1980 |
| | | CA 1138439 A | 28-12-1982 |
| | | DK 20980 A,B, | 19-07-1980 |
| | | JP 1044693 B | 29-09-1989 |
| | | JP 1559321 C | 16-05-1990 |
| | | JP 55100346 A | 31-07-1980 |
| | | US 4331592 A | 25-05-1982 |